

Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel

**Zur Bedeutung pontiner Atmungssubstrate
für den Husten**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

ANDREAS DUBI

von Basel und Burgistein

1959

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

Aus der Pharmakologischen Anstalt der Universität Basel

Zur Bedeutung pontiner Atmungssubstrate für den Husten

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät
der Universität Basel

vorgelegt von

ANDREAS DUBI

von Basel und Burgistein



1959

Druck von Benno Schwabe & Co.

Basel

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt auf Antrag von
Prof. Dr. med. K. Bucher

Tag der Promotion: 9. März 1959

Erschienen in «*Helvetica Physiologica et Pharmacologica Acta*»
Vol. 17 (1959), Fasc. 2, p. 166–174



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Husten ist bekanntlich ein Atmungsreflex. Die Reflexzentren dürften in den zentralen Atmungssubstraten zu suchen sein [1]. Versuche zur Lokalisation der für den Husten wichtigen zentralen Atmungssubstrate haben gezeigt, daß in der *Formatio reticularis* des dorsolateralen Teiles der *Medulla oblongata* auf der Höhe der Oliven Formationen liegen, die für den Husten von Bedeutung sein könnten: Durch elektrische Reizung dieser Stellen gelingt es, Hustenstöße auszulösen [2].

Uns hat nun interessiert, ob auch pontine Atmungssubstrate für den Husten von Bedeutung sind. Diese Frage liegt aus zwei Gründen nahe. Einerseits wissen wir, daß im Pons für die Atmungsregulation wichtige Substrate liegen [1]. Andererseits ist gezeigt worden, daß zentral angreifende Hustenmittel vom Typus des Morphins und seiner Derivate Angriffspunkte im Pons haben [3].

Die vorliegende Arbeit stellt einen experimentellen Beitrag zu dieser Frage dar.

Methode

An Katzen durchtrennten wir mit einem ersten Schnitt (A) den Hirnstamm am cranialen Ponsende vollständig. Später legten wir einen zweiten, ebenfalls transversalen Schnitt in der cranialen (B) oder caudalen (C) Ponshälfte an. Die durch diese Schnitte entstandenen Änderungen an Normalatmung und Husten verglichen wir miteinander.

Als Versuchstiere dienten Katzen beiderlei Geschlechtes von 1,9–4,0 kg Gewicht. Eine Stunde vor Operationsbeginn erhielten die Tiere 25 γ /kg Atropin s.c. Die Narkose wurde mit 0,040 g/kg Pentothal i.p. eingeleitet und nach tiefsitzender Tracheotomie und Einbinden einer Trachealkanüle mit einem Äther-Luftgemisch weitergeführt. Eine A. femoralis wurde zur Blutdruckmessung kanüliert. Es wurde darauf geachtet, daß der Blutdruck nie weniger als 70 mm Hg betrug. Nötigenfalls infundierten wir durch eine vorbereitete Venenkanüle Blutersatzlösung (Periston).

Zur Öffnung des Schädels fixierten wir die Tiere in Bauchlage. Die Nackenmuskulatur wurde median gespalten, die *Membrana atlanto-occipitalis* quer durchtrennt und das Os occipitale in genügendem Umfange abgetragen. Der *Vermis cerebelli* wurde entfernt und der Hirnstamm unmittelbar hinter den *Corpora quadrigemina* vollständig durchschnitten (Schnitt A). Dann wurde die Äthernarkose abgebrochen.

Nach Schnitt A registrierten wir Normalatmung und Husten. Darauf legten wir einen zweiten Schnitt (B oder C) an und registrierten nochmals. Später verglichen wir Normalatmung und Husten nach A mit Normalatmung und Husten nach B oder C. Die genaue Lage der Schnitte wurde am toten Tier festgestellt.

Methodische Details: Bei der Narkose legten wir Wert darauf, diese möglichst oberflächlich zu halten: Die Tiere zeigten eben keine Schmerzreaktionen mehr, der Muskeltonus war noch vorhanden und der Cornealreflex auslösbar. Nach Absetzen des Äthers, d. h. unmittelbar nach der Decerebrierung durch Schnitt A, warteten wir 30 Minuten bis zum Beginn des eigentlichen Versuches. In dieser Zeit klang die Narkose weitgehend ab, so daß die Tiere wieder gut zum Husten gebracht werden konnten.

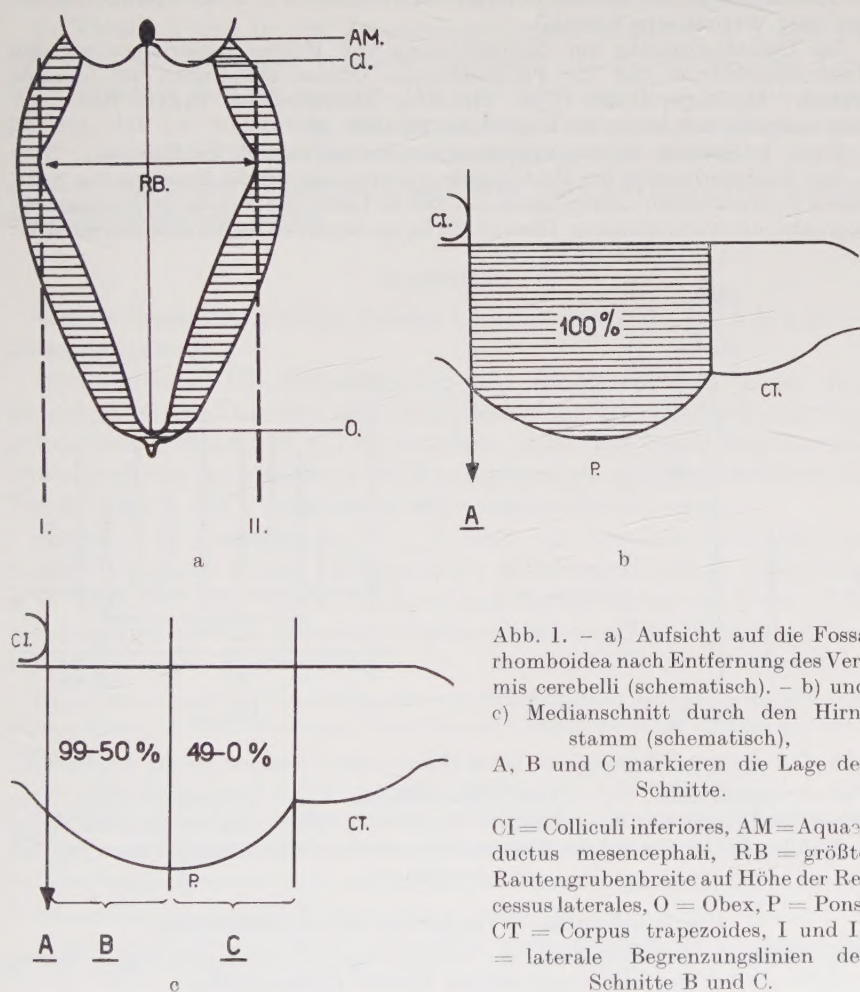


Abb. 1. - a) Aufsicht auf die Fossa rhomboidea nach Entfernung des Vermis cerebelli (schematisch). - b) und c) Medianschnitte durch den Hirnstamm (schematisch),

A, B und C markieren die Lage der Schnitte.

CI = Colliculi inferiores, AM = Aquaeductus mesencephali, RB = größte Rautengrubenbreite auf Höhe der Recessus laterales, O = Obex, P = Pons, CT = Corpus trapezoides, I und II = laterale Begrenzungslinien der Schnitte B und C.

Die Ponsschnitte wurden mit einem besonderen, spatelförmigen Messer angelegt. Die Schnitte lagen senkrecht zum Rautengrubenboden und durchtrennten den Pons bis auf Höhe der Recessus laterales der Fossa rhomboidea (Abb. 1 a).

Die genaue Schnittlage bestimmten wir planimetrisch (Abb. 1 b und Abb. 1 c). Nach dem Versuch wurde der Hirnstamm herausgenommen und median durchtrennt. Die ganze Medianfläche des Pons bezeichneten wir als hundert Prozent (Abb. 1 b). Die nach Schnitt B oder C verbleibende caudale Ponsfläche wurde in Prozenten der totalen Fläche ausgedrückt. Nach Schnitt A umfaßte der verbleibende Hirnstamm 100% der medianen Ponsfläche, d. h. den ganzen Pons (Ausgangslage). Waren nach dem zweiten Schnitt noch 99–50% dieser Fläche vorhanden, klassierten wir den Schnitt als B, waren es noch 49–0%, als C (Abb. 1 c).

Um ein Auskühlen der freiliegenden Teile von Pons und Medulla oblongata zu verhüten, vernähten wir nach jedem Ponschnitt die Haut über dem Operationsgebiet provisorisch. Während der ganzen Dauer des Versuches wurde das Operationsgebiet mit einer Wärmelampe bestrahlt.

Zur Charakterisierung von Normalatmung und Husten registrierten wir den Trachealinnendruck und das Pneumogramm. Daraus bestimmten wir folgende Größen: Atemzugsvolumen (V_{az}), Frequenz, Atemzugsdauer (AZD), Dauer der Inspiration (I) und Dauer der Expiration (E), (Abb. 2).

Ferner bestimmten wir die expiratorischen Trachealverschlußreaktionen.

Zur Charakterisierung der Hustenstärke verwendeten wir die Zunahme des maximalen expiratorischen Luftvolumens pro Zeit in Litern pro Minute im Hustenanfall gegenüber der Normalatmung. Diese Größe ist ein Ausdruck für die maximal erreichte

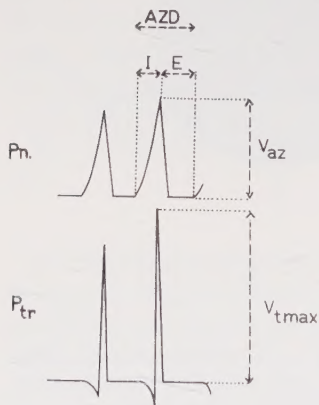


Abb. 2.

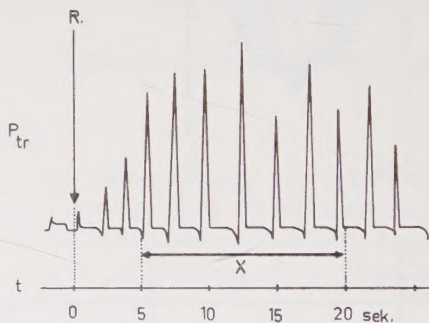


Abb. 3.

Abb. 2. Teil eines Hustenanfalles (zwei Hustenstöße); Beispiel für die Auswertung.

P_n = Pneumogramm, P_{tr} = Trachealinnendruck, V_{az} = Atemzugsvolumen, I = Dauer der Inspiration, E = Dauer der Expiration, AZD = Atemzugsdauer, $V_{t\max}$ = Maß für das im Verlauf der Expiration erreichte maximale Luftvolumen pro Zeit in Litern/Minute.

Abb. 3. Schematische Darstellung eines Hustenanfalles.

R = Hustenreiz durch Einblasen des Seifenpulvers, t = Zeitmarkierung in Sekunden, x = Ausgewerteter Teil des Hustenanfalles.

Luftstromgeschwindigkeit in der aktiven Phase der Expiration. Wir bezeichnen sie im Folgenden als «maximale expiratorische Luftstromgeschwindigkeit» ($V_{t \max}$).

Husten wurde nach der an unserem Institut üblichen Methode [4] ausgelöst: Durch die Trachealkanüle werden mit 10 ml Luft 6 mg Seifenpulver gegen die Bifurcatio tracheae geblasen. Den dadurch ausgelösten Hustenanfall werteten wir von der 5. bis zur 20. Sekunde nach dem Reiz aus (Abb. 3).

Für den zeitlichen Ablauf des Versuches hielten wir uns immer an folgendes Schema:

Min. 0 (Versuchsbeginn)	= 30 Min. nach Schnitt A
Min. 0–3	Normalatmung nach A
Min. 5–6	Husten nach A
Min. 10	Ponsschnitt B oder C
Min. 25–28	Normalatmung nach B oder C
Min. 30–31	Husten nach B oder C

In Tabelle 1 und in den Zusammenstellungen Abb. 4 a, 4 b und 4 c figurieren nur diejenigen Versuche (insgesamt 16), bei welchen die Tiere nach Schnitt A deutlich husteten. Wir sind dabei von der Annahme ausgegangen, daß bei vollständig erhaltenem Pons Husten noch auslösbar sein muß, und daß ein Nicht-Auftreten des Hustens nach Schnitt A auf die schwere, allgemeine Schädigung eines Tieres durch den operativen Eingriff zurückzuführen sein dürfte.

Ergebnisse

Unsere Ergebnisse sind in Tabelle 1 und in den Abb. 4 a, 4 b und 4 c zusammengestellt.

Normalatmung: Die Normalatmung nach Schnitt A, d. h. in der Ausgangslage unserer Versuche, zeigt keine Besonderheiten. Die für die Atmung gefundenen Werte für V_{az} , Frequenz/Min., AZD und Dauer der einzelnen Atmungsphasen entsprechen weitgehend denjenigen anderer Autoren [5, 6]. Die Schnitte B und C veränderten die Atmung praktisch nicht.

Husten: Die Hustenstärke ($V_{t \max}$) zeigt eine deutliche Abnahme von A nach B und von A nach C. Diese ist statistisch signifikant ($p < 0,01$ und $p < 0,01$). Die angedeutete Abnahme der Hustenstärke von B und C ist nicht signifikant. Das Atemzugsvolumen nimmt ungefähr im gleichen Verhältnis ab wie die Hustenstärke.

Inspirationsdauer und Expirationsdauer sind nach Schnitt A beim Husten deutlich kürzer als bei der Normalatmung. Nach Schnitt C sehen wir diese Verkürzung nicht mehr.

Aus den Abb. 4 a, 4 b, und 4 c geht hervor, daß die nach Schnitt A aufgetretenen, sehr starken Hustenstöße mit einer $V_{t \max}$ von 40–50 Litern pro Minute nach Schnitt B bedeutend seltener auftreten. Nach Schnitt C fehlen sie überhaupt. Entsprechend nimmt der prozentuale Anteil der schwächeren Hustenstöße von A nach B resp. von A nach C zu.

Unsere Ponsschnitte haben demnach zu einer signifikanten Abnahme der Hustenstärke geführt. Diese kommt durch den Wegfall der sehr starken

Tabelle 1

	Nach Schnitt A						Nach Schnitt B						Nach Schnitt C					
	V _{az} (ml)	Fre- quenz/ Min.	AZD (Sek.)	I (Sek.)	E (Sek.)	Zu- nahme von V _t max. 1)	V _{az} (ml)	Fre- quenz/ Min.	AZD (Sek.)	I (Sek.)	E (Sek.)	Zu- nahme von V _t max. 1)	V _{az} (ml)	Fre- quenz/ Min.	AZD (Sek.)	I (Sek.)	E (Sek.)	Zu- nahme von V _t max. 1)
A _B	Normal- atmung	31	35	1,32	0,90	0,83	—	34	32	1,88	0,94	0,94	—					
	Husten	89	42	1,24	0,73	0,51	20,7	51	40	1,50	0,86	0,64	7,0					
A _C	Normal- atmung	27	38	1,59	0,80	0,79	—						35	34	1,47	0,74	0,73	—
	Husten	68	46	1,31	0,73	0,58	17,3						43	43	1,41	0,72	0,69	4,1

Einfluß der Ponschnitte auf Atmung und Husten

A = Hirnstammdurchtrennung am vorderen Ponsende (100%), (A_B und A_C = je 8 Versuche).

B = Schnitte in der cranialen Ponshälfte (99–50%), (8 Versuche).

C = Schnitte in der caudalen Ponshälfte (49–0%), (8 Versuche).

Die Tabelle enthält Mittelwerte aus je 8 Versuchen. Die Mittelwerte sind für die Atmung aus je drei aufeinander folgenden Atemzügen gebildet worden, für den Husten aus allen in der Zeit zwischen der 5. und der 20. Sekunde nach dem Reiz aufgetretenen Hustenstößen.

1) Zunahme gegenüber V_t max bei der Normalatmung (= Maß für die Stärke eines Hustens).

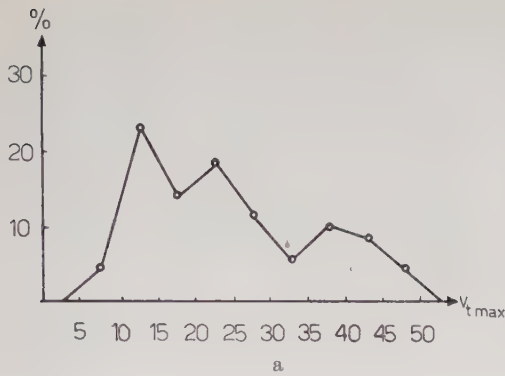
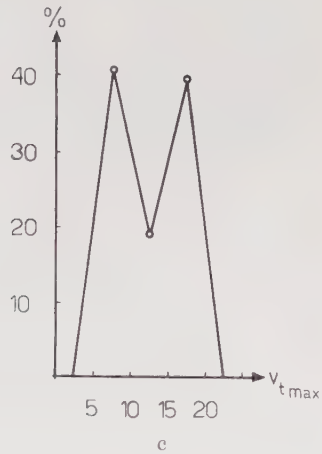
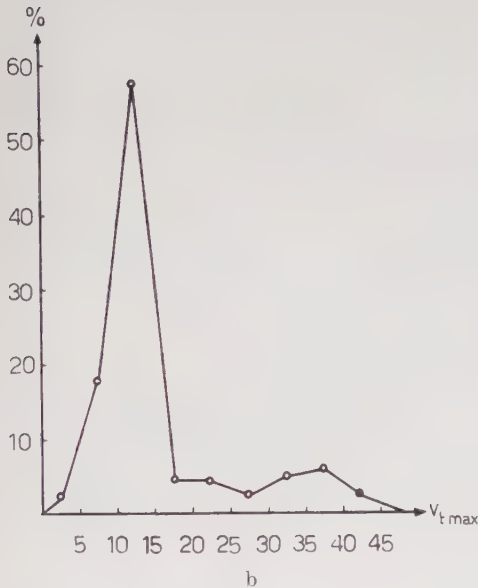


Abb. 4 a, 4 b, 4 c. Prozentuale Häufigkeit der Hustenstöße bestimmter Stärke nach Schnitt A, B und C.

Auf der Abszisse ist die $V_{t \max}$ in 5-Liter-Klassen aufgetragen, auf der Ordinate die Anzahl der Hustenstöße bestimmter Stärke in Prozenten der Summe sämtlicher Hustenstöße, die zwischen der 5. und der 20. Sekunde nach dem Reiz aufgetreten sind.



Hustenstöße zu stande, die nach Schnitt A, d. h. bei vollständig erhaltenem Pons, auftreten. Die Normalatmung wurde durch unsere Schnitte nicht beeinflusst.

Diskussion

In unseren Versuchen haben Transversalschnitte durch den Pons zu einer signifikanten Abnahme der Hustenstärke geführt. Die durch den Hustenreiz hervorgerufenen Expirationsstöße waren nach Schnitt B und C deutlich schwächer als nach Schnitt A. Die «maximale expiratorische Luftstromgeschwindigkeit» ($V_{t \max}$) näherte sich dem bei der Normalatmung erreichten Wert von ca. 5 Litern pro Minute. Auch andere Unterschiede zwischen

Normalatmung und Atmung im Hustenanfall verschwanden mehr und mehr: Inspirationsdauer und Expirationsdauer waren beim Husten nach Schnitt A deutlich kürzer als bei der Normalatmung; nach Schnitt B und C war dies nicht mehr der Fall. Die Normalatmung selbst hingegen, charakterisiert nach Atemzugsvolumen, Frequenz, Atemzugsdauer, Dauer der Inspiration und Dauer der Expiration wurde durch unsere Schnitte nicht verändert. Die Schnitte haben also zu einer von der Atmung unabhängigen, signifikanten Abschwächung des Hustens geführt, ohne ihn jedoch ganz zum Verschwinden zu bringen.

Man könnte hier einwenden, daß bei wiederholter Auslösung von Hustenanfällen – in unseren Versuchen je zwei pro Tier – die Anfälle ohnehin an Stärke abnehmen. Tatsächlich ist für die von uns verwendete Methode gezeigt worden, daß bei wiederholter Auslösung der Husten von Anfall zu Anfall immer schwächer wird [4]. Die Abnahme beträgt jedoch nicht einmal 10%. In unseren Versuchen dagegen betrug sie von A nach B 66% und von A nach C 76%.

Wir dürfen folglich annehmen, daß 1. unsere Schnitte ein pontines Substrat abgetrennt haben, das den Husten quantitativ beeinflußt; 2. dieses Substrat vor allem in der cranialen Ponshälfte liegt, und 3. auch ohne dieses Substrat Husten noch möglich ist.

Ein Zusammenhang pontiner Substrate mit dem Husten durfte schon auf Grund anderer Untersuchungen erwartet werden. *Kohls* stellte fest, daß bei Berührung des Rautengrubenbodens Husten auftreten kann [7]. Besonders aber sprechen folgende Befunde dafür, daß der Husten mit pontinen Substraten etwas zu tun hat: Zentral angreifende Hustenmittel vom Typus des Morphins (Codein und ähnliche Stoffe) beeinflussen die an Hand der Trachealverschlußreaktionen charakterisierte vagale Atmungssteuerung. Morphin i.v. verändert die Trachealverschlußreaktionen und somit die vagale Atmungssteuerung gleich wie Transversalschnitte durch den Pons in dessen caudaler Hälfte [8]. Daß diese Wirkung durch die Blockierung pontiner, vagal-expirationshemmender Substrate zu stande kommt, konnte direkt nachgewiesen werden [3].

Nach diesen Befunden wäre ein direkter Zusammenhang zwischen expiratorischem Vaguseinfluß und Husten denkbar. Aus diesem Grunde haben wir in unseren Versuchen ebenfalls die expiratorischen Trachealverschlußreaktionen geprüft. Unsere Ponsschnitte B und C bewirkten jedoch nur eine angedeutete Verlängerung der expiratorischen Verschlußphase; in einzelnen Fällen fehlte eine solche Verlängerung überhaupt. Demnach ging die Abnahme der Hustenstärke nicht mit einer Verlängerung der expiratorischen Trachealverschlußreaktion einher.

Es bleibt nun noch zu erklären, weshalb unsere Schnitte B und C nicht zu der erwarteten Verlängerung der expiratorischen Trachealverschlußreaktion geführt haben, wie sie für Ponsdurchschneidungen als typisch beschrieben wurde [8, 9]. Das könnte daran liegen, daß unsere Schnitte nur die medialen Teile des Pons durchtrennt haben. Die Substrate aber, deren Wegfall zu einer Verlängerung der expiratorischen Ver-

schlußphase führt, liegen eher in den lateralen Teilen des Pons [9]. Unsere Art der Schnittführung war daher geeignet, die pontinen Hustenmechanismen und die pontinen vagal-expiratorischen Mechanismen in verschiedener Weise zu beeinflussen. Damit ist aber gezeigt, daß die beiden Mechanismen gar nichts miteinander zu tun haben müssen. Dann wäre auch die Wirkung der zentral hustenstillenden Mittel nicht unbedingt in ihrer vagalen Wirkungskomponente zu suchen.

Über die anatomischen Substrate der hier diskutierten pontinen Funktionen ist bis heute noch wenig bekannt. Sicher liegen sie in der *Formatio reticularis*. Diese füllt einen großen Teil des Raumes zwischen den verschiedenen Kern- und Fasersystemen des Hirnstammes und verlängerten Markes aus. Ihre Bedeutung liegt darin, daß ihre Neuronen eine funktionelle Verknüpfung verschiedener Kerngruppen herstellen. Wir nehmen an, daß dieser weit verzweigte Assoziationsapparat bei reflektorischen Veränderungen der Atmung, so z. B. auch beim Husten eine wichtige Rolle spielt.

Unsere Versuche legen nahe anzunehmen, daß die für den Husten primär wichtigen Zentren irgendwo caudal des Pons liegen. Pontine Mechanismen dürften nur eine Verstärkung des Hustens bewirken. In der gleichen Richtung deuten auch Versuche von *Borison* [2], der durch elektrische Reizung im dorsolateralen Teil der *Medulla oblongata* auf Höhe der Oliven Husten hervorrufen konnte. Auf Grund neurophysiologischer Überlegungen schliesen *Borison* und Mitarb. [10] weiter, daß Husten durch Einwirken eines übergeordneten Systems auf einen Basismechanismus zu stande kommt. Das übergeordnete System würden wir auf Grund unserer Untersuchungen im Pons, vor allem in dessen capitaler Hälfte, annehmen.

Zusammenfassung

An decerebrierten Katzen untersuchten wir die Bedeutung pontiner Substrate für den Husten.

Es wurde untersucht, wie Transversalschnitte durch den Pons in Abhängigkeit von ihrer Lage Normalatmung und Husten verändern.

Dabei zeigte sich, daß in der cranialen Hälfte des Pons ein Substrat gelegen sein muß, bei dessen Ausfall Husten nur noch schwach auftritt. An der Normalatmung wirkt sich der Ausfall dieses Substrates nicht aus. Das Substrat scheint nicht identisch zu sein mit den bekannten vagalexpiratorischen Substraten im Pons.

Summary

The importance to the cough act of respiratory substrates in the pons was studied on decerebrated cats.

Transverse incisions through the pons allowed investigation of the effects of their localisation on normal respiration and cough.

It was shown that a substrate must be located in the cranial half of the pons. When blocked off, normal respiration is not affected but any cough act experienced is only weak in character. This substrate does not seem to be identical with the well-known vagal-expiratory substrates in the pons.

Die Arbeit wurde auf Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. K. Bucher ausgeführt.

1. Bucher K.: Reflektorische Beeinflussung der Lungenatmung. Springer Verlag, Wien (1952).
2. Borison H. L.: Electrical stimulation of the neural mechanism regulating spasmodic respiratory acts in the cat. Amer. J. Physiol. **154**, 55-62 (1948).
3. Fischlewitz J.: Über den Angriffspunkt des Morphins am Atmungszentrum. Helv. Physiol. Acta **6**, 455-461 (1948).
4. Kröpfli P.: Über das Verhalten einiger Atmungsgrößen beim Husten. Helv. Physiol. Acta **8**, 33-43 (1950).
5. Bucher K.: Vergleichende Charakterisierung der Lungenatmung einiger Säuger. Helv. Physiol. Acta **7**, 470-475 (1949).
6. Herzog E. H.: Zum Mechanismus des Hustens: Die Wirkung von Protoveratrin A auf den experimentellen Reizhusten der Katze. Helv. Physiol. Acta **16**, 81-87 (1958).
7. Kohts O.: Experimentelle Untersuchungen über den Husten. Virchows Arch. path. Anat. **60**, 191-216 (1874).
8. Bucher K.: Über den Wirkungsmechanismus des Morphins auf die Atmung. Helv. Physiol. Acta **2**, 5-34 (1944).
9. Meier R. und Bucher K.: Über atmungsregulierende Systeme im Pons III. Helv. Physiol. Acta **2**, 35-52 (1944).
10. Chakravarty H. K., Malallana A., Jensen R. and Borison H. L.: Central effects of antitussive drugs on cough and respiration. J. Pharmacol. exp. Ther. **117**, 127-135 (1956).

